

Aus der Universitäts-Kinderklinik Erlangen
Direktor: Prof. Dr. med. A. Windorfer

Untersuchungen zum Vitamin D-Bedarf Frühgeborener^{*)}

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg *1961*

Vorgelegt von:
Wolfgang Kasper
aus Erlangen

^{*)} D 129

1963 № 13

Dekan: Professor Dr. E. Schreck

Referent: Professor Dr. A. Windorfer

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Juli 1961



Aus der Universitäts-Kinderklinik Erlangen (Direktor: Prof. Dr. A. WINDORFER)
und der Universitäts-Kinderklinik Frankfurt a. M.
(Direktor: Prof. Dr. B. DE RUDDER)

Untersuchungen zum Calcium- und Phosphatstoffwechsel Frühgeborener

V. Mitteilung

Untersuchungen zum Vitamin D-Bedarf Frühgeborener

Von

W. KASPER*, **O. HÖVELS** und **O. G. THILENIUS**

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 27. Oktober 1962)

* D 19.

Die Arbeit wurde mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft ausgeführt.

Die Depotfunktion des Calcium- und Phosphorgehalts der Neugeborenen hat STEARNS (1939) in langfristigen Bilanzuntersuchungen nachgewiesen. Der Mineralgehalt des Körpers sinkt bei Frauenmilchernährung bis zur 20. Lebenswoche ab, um dann langsam wieder anzusteigen. Ausgehend von diesen Untersuchungen wird der Vitam D-Bedarf ausgetragener Säuglinge mit 400 iE pro Tag angenommen.

Das Skelet Frühgeborener hat einen wesentlich geringeren Gehalt an Calcium und Phosphor (Lit. bei BREIDERT, HÖVELS 1961). Der Mineralgehalt sinkt bei der Ernährung mit Frauenmilch entsprechend zu sehr niedrigen Werten ab (STEARNS 1939, HÖVELS 1961). Diese Mineralverarmung wurde als die wesentliche Ursache der Rachitisneigung Frühgeborener erkannt (LEVINE, SIWE, WILLI). Diese Fähigkeit Frühgeborener, Calcium und Phosphor zu retinieren, ist nach den Untersuchungen von BENJAMIN und Mitarbeitern sowie WILLI nicht eingeschränkt. In den vorausgegangenen Mitteilungen (HÖVELS und Mitarbeiter 1960, 1961) konnte berichtet werden, daß bei ausreichender Versorgung mit Vitamin D die Retention von Calcium bei etwa gleichbleibender Ausnutzung von der Höhe des Angebots bestimmt wird, während die Retention von Phosphor bei höheren Angeboten von der abnehmenden Ausnutzung begrenzt wurde. Die Art der Nahrung und der Calciumphosphorquotient der Zufuhr waren dagegen ohne Einfluß auf die Calcium- und Phosphorretention.

Angesichts dieser Verhältnisse ist der von vielen Autoren postulierte erhöhte Vitamin D-Bedarf Frühgeborener (Lit. bei BREIDERT) zweifelhaft. Zur Überprüfung dieser Frage wurden Untersuchungen der Calcium- und Phosphorbilanzen Frühgeborener bei unterschiedlichen Vitamin D-Gaben unternommen.

Methodik

Versuchspersonen waren 40 frühgeborene Knaben mit Geburtsgewichten zwischen 1300 und 2600 g. 32 von ihnen hatten ein Geburtsgewicht zwischen 1500 und 2100 g. 5 dieser Kinder wurden an der Universitäts-Kinderklinik Frankfurt a. M. aufgezogen (1^o, 2^o, 4^o—6^o) und untersucht (T_{H.}), 35 an der Universitäts-Kinderklinik Erlangen. Es handelt sich, soweit Vitamin D gegeben wurde, um die von HÖVELS und Mitarbeitern 1960, 1961 untersuchten Frühgeborenen.

In Tabelle 1 finden sich Angaben über Geburtsgewicht, Art der Ernährung, Alter bei Versuchsbeginn, Beobachtungszeit, durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme, Ernährung während der Untersuchungsperioden und Entlassungsalter.

Bei der *Untersuchungstechnik* wurden — soweit nicht anderes angegeben — die Grundsätze von HÄUSEN beachtet, um technische Fehler und Fehler durch die physiologische Streubreite möglichst zu vermeiden. Es wurden Stoffwechselperioden von je 6 Tagen eingehalten. Einzelne kürzere Perioden sind besonders angegeben. Bei den meisten Kindern wurden zwei oder drei Stoffwechselperioden durchgeführt. Stuhl und Urin wurden während der Periode getrennt aufgefangen. Die quantitativen Bestimmungen des Calcium- und Phosphorgehalts wurden anfangs täglich, später in den von 3 Tagen gesammelten Proben durchgeführt.

Die Kinder wurden mit der Flasche gefüttert. Das Flüssigkeitsangebot lag zwischen 130 und 180 g/kg KG. Bei Bedarf wurde Tee zugefüttert. Erbrochene und ausgespuckte Nahrung wurde mit Hilfe von vorgewogenen und vorgelegten Windeln zurückgewogen (HÄUSEN). Die Nahrung der einzelnen Untersuchungsperioden wurde in Vorperioden von 5—10 Tagen angesetzt und vor Ende der Stoffwechselperiode nicht geändert. Zwischen den einzelnen Perioden lagen ebenfalls Pausen von je einer Woche. Die verwendeten Nahrungen und ihr Mineralgehalt können aus der ersten Mitteilung (HÖVELS und Mitarbeiter 1960) ersehen werden.

Vitamin D wurde in wassermischbarer Form (Vitamin D-Aquat oder Detavit-Aquat) mit 800, 1600 und 7000 iE täglich gegeben. Einzelne Kinder erhielten 400 iE als Kalkvigantol- oder Calcipot D-Tabletten. Die Vitamingaben wurden der Nahrung von Beginn der Vorperioden an jeweils in einer Mahlzeit zugesetzt. Es wurde unterschieden zwischen Kindern, die seit Geburt weder Vitamin D erhalten hatten, noch der UV-Raumbestrahlung ausgesetzt waren, und solchen, die bis zum Beginn der ersten Vorperiode Butamyl, das 750 iE Vitamin D/l enthält, erhalten und in Räumen mit ständiger UV-Raumentkeimung gelegen hatten. Die in der Universitäts-Kinderklinik Frankfurt aufgezogenen Kinder erhielten die angegebenen Vitamindosen durchweg bis zu 20 Tagen vor Untersuchungsbeginn. Vom Beginn der Vorperioden an wurde regelmäßig die UV-Strahlung abgeschaltet und Vitamin D enthaltende Nahrung abgesetzt.

Es wurden mit einzelnen im Text angegebenen Ausnahmen nur Untersuchungsperioden zur Auswertung herangezogen, während derer die Kinder ganz gesund waren und zugenommen hatten. Die Kinder wurden ständig klinisch auf Zeichen einer Rachitis beobachtet. Im Verlauf der Stoffwechseluntersuchung wurden die Werte von Calcium, Phosphor und alkalischer Phosphatase im Serum untersucht. Röntgenaufnahmen wurden nur stichprobenweise bei fünf Kindern angefertigt. Über die Ergebnisse dieser Überprüfungen wird im Verlauf berichtet.

Tabelle 1. Übersicht über Geburtsgewicht, Alter bei Versuchsbeginn in Tagen
Beobachtungsdauer in Tagen, durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme
während der Beobachtungsdauer, Nahrung der Versuchsperioden

Nr.	Name	Geburts- gewicht in g	Alter Versuchs- beginn in Tagen	Beob- achtungs- dauer Tage	Tägliche Gewichts- zunahme in g	Nahrung der Versuchsperioden Aufzucht mit (+) oder ohne (o) Vitamin D
1 ⁰	Rö. R.	1930	17	49	17	+ FM / FM / ZM
2 ⁰	Gr. H.	1680	40	42	29,3	+ ZM / ZV
4 ⁰	Zi. R.	1540	40	28	27,9	+ ZM
5 ⁰	Be. N.	1310	53	39	21,1	+ ZM / ZM m. CC
6 ⁰	Gö. W.	1720	50	24	23,7	+ ZM m. CC
1	Kü. R.	1600	35	61	19,7	+ FM / P 21% / P 21% m. CC
2	Vo. A.	1860	31	45	24	+ FM / P 21% / P 21% m. CC
3	Ho. W.	1950	25	40	26,5	+ P 21% / P 21% m. CC
4	Ar. J.	1850	12	51	30,6	+ FM / P 21% m. CC
5	Kl. W.	1800	47	40	25	+ P 17% / P 17% m. CC
6	Do. P.	1790	39	28	28,5	+ P 17% / P 21% m. CC
7	Rö. F.	2050	36	8	46,6	+ P 17% m. CC
8	Le. A.	1670	31	25	28	+ P 17% m. CC
9	Ku. M.	2170	24	27	31,3	+ P 17% m. CC
10	Se. A.	2260	23	25	21,6	+ P 17% m. CC / P 17% m. CP
11	Ne. P.	1500	42	24	45,5	+ ZM m. CP
12	Be. R.	1920	29	45	26,6	+ P 17% m. CP
13	Ed. N.	1800	42	39	31	+ P 17% m. CP
14	Th. M.	2000	37	26	28,8	+ P 17% m. CP
15	Gr. D.	1800	51	16	26,2	+ A
16	Ba. N.	1850	23	37	25,1	+ A
17	Ru. A.	1780	38	22	29,5	+ A
18	Gr. R.	1760	29	13	25,3	+ A m. CP
19	Ba. T.	1900	41	29	30	+ A m. CP
20	He. L.	1720	31	27	25,9	+ P 17% m. CP
21	Ko. K.	1430	43	25	28,4	+ A m. CP
22	Sch. P.	2040	26	34	33,7	+ ZM
23	Wo. G.	1930	28	11	20,9	+ A m. Kalktabl.
24	La. M.	1820	15	26	20	+ A m. Kalktabl.
25	El. P.	1670	29	31	18,4	+ A m. Kalktabl.
26	Za. G.	2600	15	26	37,7	o ZM
27	Me. M.	1830	14	48	30	o ZM m. Kalktabl.
29	Wa. P.	1600	27	49	15,5	o ZM m. CP / A m. CP
30	Ne. R.	1610	17	23	20	+ ZM m. Kalktabl.
31	Sch. S.	1950	38	37	25,9	o A m. CP
32	Bö. J.	1800	30	42	33	o ZM m. Kalktabl.
33	Nä. R.	1720	26	19	20,8	o A, FM m. D u. DA
34	Me. T.	1750	33	26	19,2	o A, FM m. D u. DA
35	Vö. F.	1930	40	19	29,5	o A, FM m. D u. DA
36	Ba. A.	1750	51	15	29,7	o A, FM m. D u. DA

Zeichenerklärung:

A = Alele Nährstufe I
B = Butamyl
EM = Eiweißmilch
FM = Frauenmilch aus Sammelstelle
P = Pelargon
ZM = Zwiemilch

ZV = Zitrettenvollmilch
m. CC = mit Calciumcitratkomplexsalz
m. CP = mit Calcipot
m. DA = mit Detavit-Aquat
m. D = mit Dexamyl
Tg = Tage

Die angewendeten *Laboratoriumsmethoden* zur quantitativen Bestimmung von Calcium und Phosphor in den Nahrungs- und Stuhlproben sind ausführlich in den früheren Mitteilungen (HÖVELS und Mitarbeiter) beschrieben. Die Untersuchungen des Calcium- und Phosphorspiegels im Serum erfolgten nach den gleichen Methoden. Die Konzentration der alkalischen Serumphosphatase wurde nach HÖVELS, in Anlehnung an BODANSKY, bestimmt.

Zur *statistischen Beurteilung* wurde die Signifikanz der Mittelwertsdifferenzen an Hand der Tabellen der Documenta Geigy 1955 überprüft. Die bei der Prüfung herangezogenen Wahrscheinlichkeiten sind jeweils im Text angegeben. Dabei ist die Wahrscheinlichkeit einer zufälligen Differenz als Dezimalbruch angegeben, bezogen auf die Gesamtwahrscheinlichkeit $P = 1$ entsprechend 100%.

Ergebnisse

I. Ergebnisse der Calcium- und Phosphorbilanzen bei wechselnden Vitamin D-Gaben

In den Abb. 1 und 2 sind aus den Calcium- und Phosphorbilanzen sämtlicher untersuchter Stoffwechselperioden die durchschnittlichen Tageswerte für Angebot und Retention pro Kilogramm Körpergewicht zusammengefaßt. Ein Fächernetz läßt die jeweilige prozentuale Retention erkennen. In beiden Abbildungen fallen sofort zwei Gruppen auf. Die eine wird von Werten aus Perioden gebildet, in denen kein Vitamin D gegeben wurde (leere Symbole). Die andere umfaßt die Werte aller Perioden, in denen verschiedene Dosen verabfolgt wurden (volle Symbole). Die genaue Aufgliederung der einzelnen Gruppen bieten die Tabellen 2a, b bis 8a, b. In ihnen sind die Durchschnittswerte der untersuchten Perioden jeweils für Calcium und Phosphor getrennt nach der Höhe des Angebotes geordnet. Die Mittelwerte der einzelnen Gruppen sind in Tabelle 9 zusammengestellt. Beim Vergleich der Ergebnisse findet sich folgendes Bild:

Frühgeborene, die während der Aufzucht eine „stumme Vitamin D-Prophylaxe“ durch Butamylnahrung in der Größenordnung von 40 bis 300 iE täglich erhalten und in Räumen mit ständiger UV-Raumbestrahlung gelegen hatten (Tabelle 2a, b), unterscheiden sich in ihren Bilanzen offensichtlich nicht von solchen Frühgeborenen, die während der Aufzucht keinerlei Vitamin D oder Bestrahlung erhalten hatten (Tabelle 3a, b). Die Mittelwerte beider Gruppen sind bei gleicher Streuung der Angebote mit 36,6 und 35,1% Retention für Calcium und 23,8 sowie 24,5% Retention für Phosphor beinahe identisch. Es war daher möglich, bei den weiteren Untersuchungen diese beiden Gruppen als ein Kollektiv zu betrachten (Tabelle 9). Auch bei diesen Frühgeborenen, die kein Vitamin D erhielten, ließ sich eine deutliche Abhängigkeit der Calcium- und Phosphorretention vom Angebot feststellen.

Diese Beziehung wird enger durch eine Steigerung der absoluten und relativen Retention bei gleichbleibendem Angebot, wenn Frühgeborene

800 iE Vitamin D erhielten (Tabelle 6a, b). Bei vergleichbaren Angeboten wurde die Retention des Calciums von 56 auf 69 mg/kg/die gesteigert, die prozentuale Retention nahm von 36 auf 44% zu. Diese Differenz zu den Werten der Tabellen 2 und 3 erwies sich als signifikant

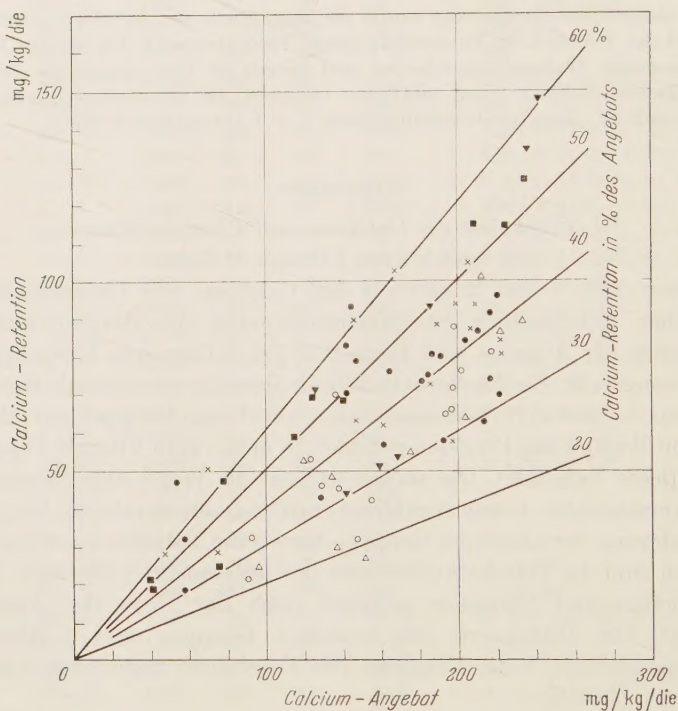


Abb. 1. Abhängigkeit der absoluten und prozentualen Calciumretention vom Calciumangebot bei verschiedenen Gaben von Vitamin D. Durchschnittswerte von Stoffwechselperioden Δ ohne Gabe von Vitamin D (Aufzucht ohne Vitamin D), $\circ$ ohne Gabe von Vitamin D (Aufzucht mit Vitamin D), $\blacktriangledown$ bei Gabe von 400 iE, $\bullet$ 800 iE, $\times$ 1600 iE, $\blacksquare$ 7000 iE Vitamin D pro Tag

($P < 0,01$). Dabei zeigt ein Blick auf die Abb. 1, daß die Differenz sich bei mittleren Angeboten noch stärker auswirkt. Entsprechend liegt der Mittelwert von sieben Angeboten zwischen 100 und 165 mg/kg Calcium aus Tabelle 6 bei 48% Retention. Ähnlich verhalten sich die Phosphorbilanzen. Bei einem durchschnittlichen täglichen Angebot von 79 mg/kg werden nur 19 mg/kg Phosphor oder 24% retiniert, solange kein Vitamin D gegeben wird. Unter 800 iE werden durchschnittlich von 99 mg/kg/die fast 34 mg oder 37% retiniert. Auch dieser Unterschied ist statistisch zu sichern ($P < 0,001$). Diese Signifikanz bleibt auch dann erhalten, wenn Angebote unter 70 mg/kg Phosphor, die verhältnismäßig besser ausgenutzt werden (BENJAMIN und Mitarbeiter, HÖVELS und Mit-

arbeiter 1961), nicht mit einbezogen werden. Die Differenz zwischen der durchschnittlichen Verteilung der Phosphorangebote beider Gruppen spielt insofern eine geringere Rolle, als die Phosphatretention verhältnismäßig weiter streut als die Calciumretention und ein Überblick über die

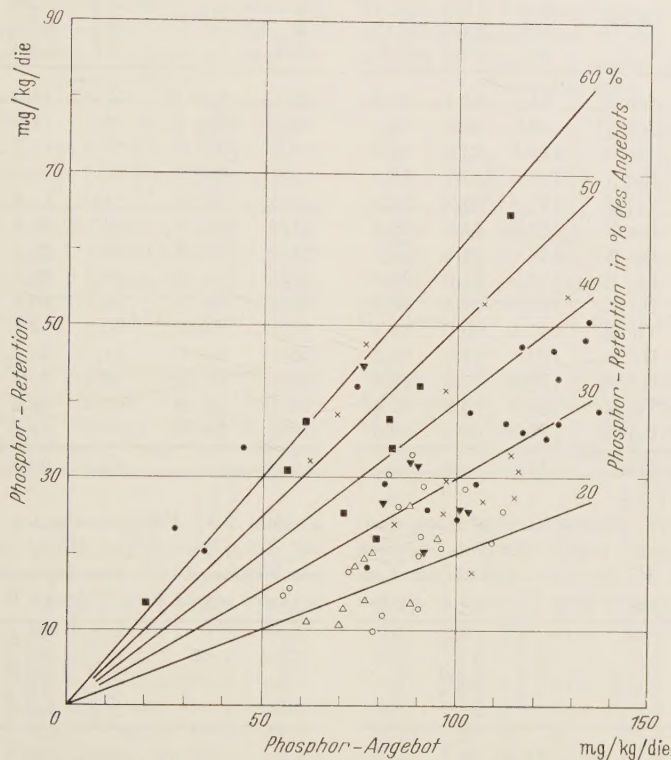


Abb. 2. Abhängigkeit der absoluten und prozentualen Phosphorretention vom Phosphorangebot bei verschiedenen Gaben von Vitamin D. Durchschnittswerte von Stoffwechselperioden Δ ohne Gabe von Vitamin D (Aufzucht ohne Vitamin D), $\circ$ ohne Gabe von Vitamin D (Aufzucht mit Vitamin D), ∇ bei Gabe von 400 iE, $\bullet$ 800 iE, $\times$ 1600 iE, $\blacksquare$ 7000 iE Vitamin D pro Tag

Tabelle 6 in allen Bereichen eine recht konstante Streuung um 30% ergibt. Zwei Kinder dieser Gruppe, die die Vitamindosis als Kalk-Vigantol erhielten, boten keine Besonderheiten.

Keine weitere Erhöhung der Retentionswerte zeigten Frühgeborene, die 1600 iE Vitamin D pro Tag bekamen (Tabelle 7a, b). Die Mittelwerte der Calcium- und Phosphorretention der Tabellen 6a, b und 7a, b differierten nur um jeweils 2%. Statistisch sind beide Gruppen nicht zu trennen. Auch auf den Abb. 1 und 2 findet sich eine gleichmäßige Verteilung der entsprechenden Symbole innerhalb desselben Bereichs.

Tabelle 2a. *Calciumbilanzen bezogen auf Körpergewicht und 24 Std ohne Gabe von Vitamin D. Bis zum Beginn der Vorperioden wurde Vitamin D gegeben*

Versuchs-Nr.	Name	Angebot mg/kg/die	Calcium Retention mg/kg/die	Retention %
22/1	Sch. P.	91,1	21,1	23,2
22/2	Sch. P.	92,8	32,0	34,5
15/1	Gr. D.	124,5	52,6	42,2
16/3	Ba. N.	129,4	45,7	35,4
24/2	La. M.	136,4	69,8	51,2
16/2	Ba. N.	138,5	44,9	32,4
16/1	Ba. N.	146,9	31,7	21,5
24/1	La. M.	155,0	41,9	27,0
20/2	He. L.	194,0	64,8	33,4
14/1	Th. M.	197,1	65,9	33,4
20/1	He. L.	197,6	71,6	36,2
21/2	Ko. K.	198,6	87,6	44,1
14/2	Th. M.	201,5	75,3	37,4
21/1	Ko. K.	217,3	85,7	39,4
Durchschnitt		158,6	55,8	35,1

Tabelle 3a. *Calciumbilanzen bezogen auf Körpergewicht und 24 Std ohne Gabe von Vitamin D. Bis zum Beginn der Vorperioden wurde kein Vitamin D gegeben*

Versuchs-Nr.	Name	Angebot mg/kg/die	Calcium Retention mg/kg/die	Retention %
33/1	Nä. R.	91,8	52,3	56,9
26/1	Za. G.	96,5	24,2	25,1
34/1	Me. T.	107,5	48,4	45,0
35/1	Vö. F.	112,6	35,0	31,1
36/1	Ba. A.	118,9	61,1	51,4
26/2	Za. G.	120,1	52,1	43,4
27/2a*	Me. M.	134,4	47,5	35,3
27/2b*	Me. M.	137,4	29,2	21,3
27/1	Me. M.	152,1	26,7	17,5
31/1	Sch. S.	174,9	54,2	31,0
29/1	Wa. P.	205,0	63,6	31,0
31/2	Sch. S.	213,4	100,2	47,0
32/2	Bö. J.	223,1	85,8	38,0
32/1	Bö. J.	134,4	88,6	37,8
Durchschnitt		151,6	54,9	36,6

Tabelle 2b. *Phosphorbilanzen bezogen auf Körpergewicht und 24 Std ohne Gabe von Vitamin D. Bis zum Beginn der Vorperioden wurde Vitamin D gegeben*

Versuchs-Nr.	Name	Angebot mg/kg/die	Phosphor Retention mg/kg/die	Retention %
22/1	Sch. P.	55,9	14,5	26,0
22/2	Sch. P.	56,3	14,9	26,5
15/1	Gr. D.	72,8	17,7	24,3
16/2	Ba. N.	78,8	9,8	12,4
16/3	Ba. N.	81,0	11,8	14,4
21/2	Ko. K.	82,7	30,1	36,4
21/1	Ko. K.	85,1	26,2	30,8
24/2	La. M.	88,5	32,8	37,0
20/2	He. L.	90,1	19,4	21,6
16/1	Ba. N.	90,2	12,7	14,1
20/1	He. L.	91,7	28,6	31,3
14/1	Th. M.	96,4	20,5	21,3
24/1	La. M.	102,4	28,4	27,7
14/2	Th. M.	109,5	21,2	19,4
Durchschnitt		84,4	20,6	24,5

Tabelle 3b. *Phosphorbilanzen bezogen auf Körpergewicht und 24 Std ohne Gabe von Vitamin D. Bis zum Beginn der Vorperioden wurde kein Vitamin D gegeben*

Versuchs-Nr.	Name	Angebot mg/kg/die	Phosphor Retention mg/kg/die	Retention %
33/1	Nä. R.	50,5	17,7	35,0
34/1	Me. T.	59,5	20,8	34,9
26/1	Za. G.	61,7	11,0	17,8
35/1	Ba. A.	65,5	17,1	26,1
36/1	Vö.	66,9	17,1	25,6
32/2	Bö. J.	70,2	10,8	15,4
31/2	Sch. S.	71,2	12,7	17,8
29/1	Wa. P.	73,9	18,3	24,8
31/1	Sch. P.	76,7	13,7	17,8
26/2	Za. G.	77,0	19,7	25,6
32/1	Bö. J.	77,1	19,6	25,4
27/2a*	Me. M.	88,4	26,2	29,6
27/2b*	Me. M.	88,7	13,4	15,1
27/1	Me. M.	95,4	21,9	22,9
Durchschnitt		73,0	17,1	23,8

* 27/2a und 27/2b sind Dreitageperioden; in der Zwischenzeit von 4 Tagen wurde die Nahrung um 50 g gesteigert.

Bei fünf Frühgeborenen (4, 5, 8, 9, 11), die nach Perioden mit 800 iE Vitamin D täglich 1600 iE erhielten und eine höhere Retention von Calcium und Phosphor gezeigt hatten, wurden die Differenzen der prozen-

Tabelle 4a. *Calciumbilanzen bezogen auf Körpergewicht und 24 Std bei Gabe von 400 iE Vitamin D täglich als Kalk-Vigantoltabletten*

Versuchs-Nr.	Name	Angebot mg/kg/die	Calcium Retention mg/kg/die	Retention %
30/2	Ne. R.	140,3	44,6	31,8
25/1	El. P.	159,3	50,9	31,9
25/2	El. P.	168,5	53,1	31,5
Durchschnitt		156,0	49,5	31,7

Tabelle 4b. *Phosphorbilanzen bezogen auf Körpergewicht und 24 Std bei Gabe von 400 iE Vitamin D täglich als Kalk-Vigantoltabletten*

Versuchs-Nr.	Name	Angebot mg/kg/die	Phosphor Retention mg/kg/die	Retention %
30/2	Ne. R.	90,5	19,5	21,5
25/1	El. P.	101,6	25,6	25,2
25/2	El. P.	103,2	25,4	24,6
Durchschnitt		98,4	23,5	23,8

Tabelle 5a. *Calciumbilanzen bezogen auf Körpergewicht und 24 Std bei Gabe von 300—400 iE Vitamin D täglich als Kalk-Vigantol, Calcipot D oder Detavit-Aquat*

Versuchs-Nr.	Name	Angebot mg/kg/die	Calcium Retention mg/kg/die	Retention %
33/1	Nä. R.	110,2	58,0	52,6
34/1	Me. T.	113,9	51,9	45,5
35/1	Ba. A.	117,2	51,7	44,1
36/1	Vö. F.	125,3	79,6	63,6
27/3	Me. M.	126,8	70,4	55,5
29/2	Wa. P.	186,4	92,9	49,8
31/3	Sch. S.	237,0	133,7	56,4
32/3	Bö. J.	242,8	147,3	60,6
Durchschnitt		157,4	85,7	53,5

Tabelle 5b. *Phosphorbilanzen bezogen auf Körpergewicht und 24 Std bei Gabe von 300—400 iE Vitamin D täglich als Kalk-Vigantol, Calcipot D oder Detavit-Aquat*

Versuchs-Nr.	Name	Angebot mg/kg/die	Phosphor Retention mg/kg/die	Retention %
33/1	Nä. R.	57,1	18,4	32,2
34/1	Me. T.	61,9	16,3	26,3
35/1	Vö. F.	62,4	13,7	21,9
36/1	Ba. A.	67,5	16,9	25,0
32/3	Bö. J.	76,4	44,6	58,3
27/3	Me. M.	81,5	26,5	32,5
29/2	Wa. P.	88,9	32,3	36,4
31/3	Sch. S.	89,5	32,2	35,9
Durchschnitt		73,1	25,1	33,6

tualen Retentionswerte bei Calcium und Phosphor zur statistischen Prüfung herangezogen. Hierbei war die Wahrscheinlichkeit einer signifikanten Differenz erwartungsgemäß höher (P für Calcium zwischen 0,05 und 0,02). Zum Vergleich wurden zwei aufeinanderfolgende Untersuchungsperioden von Kindern überprüft, bei denen die Vitaminversorgung nicht geändert worden war (1—6, 10, 12, 13). Hier lagen die Differenzen der prozentualen Retentionen in der gleichen Größenordnung. Wir halten deshalb das angeführte Ergebnis bei der geringen Zahl nicht für ausreichend, um daraus irgendwelche Schlüsse zu ziehen.

Vier Frühgeborene der Gruppe, die 1600 iE Vitamin D bekam, erhielten zusätzlich 8000 iE Vitamin A. Diese Tatsache soll nur insoweit

erwähnt werden, als sie Mittelwert und Ergebnis offenbar nicht beeinflußt. Die Retentionswerte dieser Kinder verteilen sich gleichmäßig innerhalb der Streuung der Gruppe.

Eine weitere Gruppe von Frühgeborenen erhielt 7000 iE Vitamin D täglich. Bei der großen Streuung der diesen Frühgeborenen angebotenen

Tabelle 6a. *Calciumbilanzen bezogen auf Körpergewicht und 24 Std bei Gabe von 800 iE Vitamin D täglich*

Versuchs-Nr.	Name	Angebot mg/kg/die	Calcium Retention mg/kg/die	Retention %
1/1	Kü. R.	54,9	47,4	86,2
2/1**	Vo. A.	57,6	31,8	55,2
4/1**	Ar. J.	57,8	18,0	31,2
2/2	Vo. A.	129,6	42,8	33,8
5/1	Kl. W.	142,6	70,0	49,1
1/2	Kü. R.	143,1	82,9	57,8
3/2	Ho. W.	145,8	92,9	63,7
11/1	Ne. P.	147,4	78,7	53,4
6/1	Do. P.	161,2	56,4	34,9
1/3	Kü. R.	165,2	75,5	45,7
6/2	Do. P.	182,0	72,8	41,4
10/1	Se. A.	184,6	74,1	40,3
30/1*	Ne. R.	187,1	80,7	43,2
23/1*	Wo. G.	191,1	79,7	41,7
9/1	Ku. M.	192,5	57,4	29,8
2/3	Vo. A.	204,1	83,8	41,1
3/3	Ho. W.	210,2	86,3	41,1
8/1	Le. A.	214,0	62,1	29,0
5/2	Kl. W.	216,1	90,3	47,7
4/3	Ar. J.	216,8	74,3	34,3
7/1**	Rö. F.	221,0	95,7	43,3
10/2	Se. A.	222,1	69,9	31,5
Durchschnitt		165,8	69,2	44,3

Tabelle 6b. *Phosphorbilanzen bezogen auf Körpergewicht und 24 Std bei Gabe von 800 iE Vitamin D täglich*

Versuchs-Nr.	Name	Angebot mg/kg/die	Phosphor Retention mg/kg/die	Retention %
1/1	Kü. R.	27,8	23,2	83,2
4/1**	Ar. J.	35,4	20,3	57,4
2/1**	Vo. A.	45,1	33,8	74,9
11/1	Le. P.	74,6	41,7	55,8
2/2	Vo. P.	77,1	16,8	21,7
1/2	Kü. R.	83,0	29,8	35,9
10/2	Se. A.	90,0	22,2	24,4
3/2	Ho. W.	92,2	25,5	27,5
6/1	Do. P.	100,5	24,2	23,1
5/1	Kl. W.	103,8	38,4	36,9
10/1	Se. A.	104,5	28,7	27,8
9/1	Ku. M.	112,1	25,3	22,5
1/3	Kü. R.	113,1	37,2	32,8
6/2	Do. P.	116,8	35,7	30,6
5/2	Kl. W.	117,4	46,9	39,9
4/3	Ar. J.	123,2	34,9	28,8
2/3	Vo. P.	126,3	36,9	29,2
30/1*	Ne. R.	126,3	46,5	36,9
23/1*	Wo. G.	126,6	42,9	33,9
3/3	Ho. W.	133,8	47,9	35,8
7/1**	Rö. F.	134,2	50,2	37,4
8/1	Le. A.	137,1	38,5	28,1
Durchschnitt		99,7	33,9	37,3

* 23/1 und 30/1: Vitamin D wurde in Form von Kalk-Vigantol gegeben.

** 2/1: Das Kind blieb während der Stoffwechseluntersuchung mit dem Gewicht stehen. Da sonst keine Besonderheiten auffielen, wurde die Periode belassen.

** 4/1: Viertageperiode.

** 7/1: Dreitageperiode. Am 4. Tag erkrankte das Kind an einer Dyspepsie.

Calciummengen (Tabelle 8a) ist die Zahl der Beobachtungen verhältnismäßig gering. Es läßt sich erkennen, daß bei Angeboten über 120mg/kg pro die Calcium die Retentionswerte deutlich im oberen Bereich der Gruppe 800—1600 iE liegen (Abb. 1) und eine geringere Streuung zeigen. Bei den niedrigeren Angeboten ist diese Tendenz weniger deutlich. Ins-

gesamt ist die durchschnittliche prozentuale Retention mit 50% höher, läßt sich aber statistisch nicht abgrenzen. Weniger weitgestreut sind die Phosphorangebote der Gruppe (Tabelle 8b). Die auffällig höhere prozentuale Retention von 46% ist hier durch das durchschnittlich geringere

Tabelle 7a. *Calciumbilanzen bezogen auf Körpergewicht und 24 Std bei Gabe von 1600 iE Vitamin D täglich*

Versuchs-Nr.	Name	Angebot mg/kg/die	Calcium Retention mg/kg/die	Retention %
5 ⁰ /1*	Be. N.	70,0	50,2	71,7
4 ⁰ /1*	Zi. R.	74,7	28,1	37,5
11/2	Ne. P.	146,7	89,3	60,9
4/4**	Ar. J.	147,7	63,2	42,8
6 ⁰ /1*	Gö. W.	160,8	61,3	38,0
13/3	Ed. N.	168,0	102,8	61,0
8/2	Le. A.	184,1	73,2	39,7
5 ⁰ /2*	Be. N.	190,3	87,3	46,1
13/1	Ed. N.	196,7	57,1	40,0
5/3	Kl. W.	199,7	94,0	47,1
13/2	Ed. N.	205,9	105,0	51,0
9/2	Ku. M.	206,5	87,3	42,3
12/3	Be. R.	209,6	93,8	44,8
12/2	Be. R.	221,4	80,8	36,5
12/1	Be. R.	222,8	84,3	38,6
Durchschnitt		173,6	77,2	46,6

Tabelle 7b. *Phosphorbilanzen bezogen auf Körpergewicht und 24 Std bei Gabe von 1600 iE Vitamin D täglich*

Versuchs-Nr.	Name	Angebot mg/kg/die	Phosphor Retention mg/kg/die	Retention %
5 ⁰ /1*	Be. N.	62,7	32,6	51,8
4 ⁰ /1*	Zi. R.	69,5	38,1	54,8
11/2	Ne. P.	76,8	47,4	61,7
4/4**	Ar. J.	84,2	23,9	28,2
13/1	Ed. N.	96,8	25,1	25,9
13/2	Ed. N.	97,4	29,6	30,4
13/3	Ed. N.	97,4	41,4	42,5
12/1	Be. R.	104,3	17,4	16,7
6 ⁰ /1*	Gö. W.	107,0	53,0	49,5
12/3	Be. R.	107,2	26,8	25,0
9/2	Ku. M.	114,6	32,9	28,7
12/2	Be. R.	115,3	27,1	23,5
8/2	Le. A.	116,5	30,9	26,5
5/3	Kl. W.	129,1	53,8	41,7
5 ⁰ /2*	Be. N.	157,6	45,1	31,9
Durchschnitt		102,4	35,0	35,9

* Diese Kinder erhielten zusätzlich 8000 iE Vitamin A täglich.

** Viertageperiode.

Angebot bedingt. Die absolute Höhe der Phosphorretention ist dabei mit 33,9 mg/kg/die unverändert.

Einer besonderen Besprechung bedürfen zwei Gruppen von Perioden: Dreimal wurden je 400 iE Vitamin D in Form von Kalk-Vigantoltabletten gegeben (Tabelle 4a, b). Die Retention dieser Kinder war auffallend niedrig. Sie lag für Calcium mit 31,7% im Bereich des Mittelwertes der Gruppen, die kein Vitamin erhalten hatten (35,8%). Bei der Phosphorretention lag der Wert mit 23,8 (24,2)% ebenfalls in der gleichen Größenordnung. Als Ursache der geringen Retention dürfte das geringe Durchschnittsgewicht der Kinder keine Rolle spielen (2075 g gegenüber 2500 bis 2700 g in den anderen Gruppen; s. Tabelle 9), da bei gleich schweren Kindern, die 800 iE Vitamin D erhielten, eine entsprechende Tendenz nicht nachzuweisen war (Retentionswerte von vier Kindern aus Tabelle 6a, b mit einem Durchschnittsgewicht von 2020 g: 40,8% für Calcium, 33,9% für Phosphor).

In acht Stoffwechselperioden wurden Frühgeborenen, die während der Aufzucht und in den ersten Stoffwechselperioden (Tabelle 3a. b) keinerlei Vitamin D erhalten hatten, in je einer weiteren Periode 300 bis 400 iE Vitamin D verabreicht. Auch hier wurden einem Kind Kalk-Vigantoltabletten, weiteren 3 Calcipot D-Tabletten und 4 Kindern Detavit-Aquattropfen gegeben. Diese Kinder erzielten ähnlich hohe Calcium-

Tabelle 8a. *Calciumbilanzen bezogen auf Körpergewicht und 24 Std bei Gabe von 7000 iE Vitamin D täglich*

Versuchs-Nr.	Name	Angebot mg/kg/die	Calcium Retention mg/kg/die	Retention %
1 ⁰ /1	Rö. R.	40,0	20,9	51,0
1 ⁰ /2*	Rö. R.	40,2	19,4	48,0
2 ⁰ /1	Gr. H.	75,1	24,9	33,2
1 ⁰ /3	Rö. R.	78,1	47,4	60,3
17/2	Ru. A.	115,4	58,7	50,9
2 ⁰ /2	Gr. H.	125,8	69,9	55,6
17/1	Ru. A.	141,1	69,1	49,0
19/2	Ba. T.	208,3	114,4	54,9
18/1	Gr. R.	224,9	114,1	50,8
19/1	Ba. T.	235,5	126,2	53,6

Durchschnitt | 128,4 | 66,5 | 50,7

Tabelle 8b. *Phosphorbilanzen bezogen auf Körpergewicht und 24 Std bei Gabe von 7000 iE Vitamin D täglich*

Versuchs-Nr.	Name	Angebot mg/kg/die	Phosphor Retention mg/kg/die	Retention %
1 ⁰ /2*	Rö. R.	20,8	13,3	63,9
2 ⁰ /1	Gr. H.	56,7	30,9	53,9
1 ⁰ /3	Rö. R.	61,0	37,3	59,9
17/2	Ru. A.	70,8	25,3	35,8
17/1	Ru. A.	79,4	20,4	25,6
19/2	Ba. T.	82,7	37,9	45,9
18/1	Gr. R.	83,3	33,9	40,7
19/1	Ba. T.	90,5	42,1	46,6
2 ⁰ /2	Gr. H.	113,8	64,4	66,1

Durchschnitt | 73,2 | 33,9 | 46,5

* Das Kind Rö. R. zeigte während dieser Periode keine Gewichtszunahme. Da sonst keine Besonderheiten auffielen, wurden die Werte belassen.

retentionswerte wie die Frühgeborenen der 7000 iE-Gruppe (Abb. 1). Auch hier spielte das höhere Durchschnittsgewicht von 2800 g keine Rolle, da in den anderen Gruppen bei gleich schweren Kindern solche Tendenzen nicht festzustellen waren. Die Differenz der Mittelwerte gegenüber Kindern, die 800 und 1600 iE Vitamin D erhalten hatten, war statistisch nicht wahrscheinlich zu machen.

II. Ergebnisse der Serumuntersuchungen

Im Verlauf der Stoffwechselperioden wurde bei den Frühgeborenen die Konzentration von Calcium und Phosphor im Serum bestimmt, bei den meisten Kindern je einmal die Aktivität der alkalischen Serumphosphatase. Beziehungen der gefundenen Werte zur Höhe des Mineralangebotes waren in den einzelnen Gruppen nicht erkennbar.

In Tabelle 10 sind die Mittelwerte der einzelnen Gruppen entsprechend ihrer Vitaminversorgung zusammengestellt. Diese liegen sämtlich nahe beieinander und sind untereinander statistisch mit einer Ausnahme nicht zu trennen. Der Serumcalciumwert der Frühgeborenen, die 800 iE

Vitamin D erhalten hatten, liegt mit großer Wahrscheinlichkeit höher als bei Frühgeborenen, die nach der Aufzucht ohne Vitamin D in der Stoffwechselperiode kein Vitamin D erhalten hatten ($P < 0,02$). Auffällig sind weiterhin die Mittelwerte der Kinder, die nach Aufzucht ohne Vitamin D während der Stoffwechselperioden 400 iE Vitamin D täglich bekamen (Tabelle 5). Die kleine Zahl erlaubt keine statistische Sicherung,

Tabelle 9. Übersicht über die Mittelwerte der Bilanzergebnisse sämtlicher Gruppen, mit Angabe des durchschnittlichen Gewichtes der Kinder während der Stoffwechselperioden

Gruppe und Tabelle	Anzahl der untersuchten Perioden	Angebot mg/kg/die	Calcium Retention mg/kg/die	Retention %	Angebot mg/kg/die	Phosphor Retention mg/kg/die	Retention %	Durchschnittl. Gewichte d. Kinder
Kein Vit. D (Tab. 2a, b) u. 3a, b	28	151,5	55,7	35,8	78,9	18,9	24,2	2330 g
400 iE (Tab. 4a, b)	3	156,0	49,5	31,7	98,4	23,5	23,8	2075 g
400 iE (Tab. 5a, b)	8	157,4	85,7	53,5	73,1	25,1	33,6	2806 g
800 iE (Tab. 6a, b)	22	165,8	69,2	44,3	99,7	33,9	37,3	2645 g
1600 iE (Tab. 7a, b)	15	173,6	77,2	46,6	102,4	35,0	35,9	2723 g
7000 iE (Tab. 8a, b)	10/9	128,4	66,5	50,7	73,2	33,9	46,5	2442 g

doch spricht der hohe Phosphatasewert und der niedrige Phosphorwert für eine Tendenz zur rachitischen Stoffwechsellage. Insgesamt liegen die ermittelten Durchschnittswerte in der gleichen Größenordnung wie die von WILLI mitgeteilten, durchschnittlich dagegen etwas tiefer als die Werte von SYDOW.

Röntgenuntersuchungen wurden nur stichprobenweise bei 5 Kindern durchgeführt, und zwar bei 4 Kindern, die ohne Vitamin D aufgezogen wurden (26, 27, 31, 32) und bei einem Kind, das 400 iE Vitamin D erhalten hatte (25). Es wurde jeweils eine Aufnahme der Handwurzel kurz nach Abschluß der letzten Stoffwechselperiode, durchschnittlich im Alter von $2\frac{1}{2}$ Monaten, angefertigt. Vier dieser Aufnahmen zeigten keinerlei Rachitisveränderungen. Auf einer Aufnahme (26) war eine geringe Spornbildung und Becherung der Ulnaepiphyse zu sehen. Dieser an sich eindeutige Befund schien bei vollkommenem Fehlen anderer rachitischer Zeichen nicht erheblich genug, um das Kind entsprechend der Forderung HÄUSEGENS von der Untersuchungsreihe auszuschließen.

Klinische Rachitiszeichen waren bei der Mehrzahl der Frühgeborenen nicht vorhanden. Folgende Ausnahmen wurden beobachtet: Bei dem Kind RÖ. R. (1^a) war gegen Ende der dritten Stoffwechselperiode im Alter von 9 Wochen eine deutliche Craniotabes aufgetreten. Die Ernährung bestand bis zum Alter von 7 Wochen aus Frauenmilch, dann aus Zwiemilch. Insgesamt waren bereits 47mal 7000 iE Vitamin D-Aqua gegeben worden. Serum- und Röntgenuntersuchungen lagen nicht vor.

Der Befund ist bei diesem Kind dadurch eingeschränkt, daß schon vorher ein besonders starkes Schädelwachstum mit Zunahme des Schädelumfangs von 34 auf 37,5 cm in 4 Wochen festgestellt worden war. Dabei klappte die Pfeilnaht um 2 mm, so daß die Differentialdiagnose zwischen ausgeprägtem Frühgeborenenmegacephalus und beginnendem Hydrocephalus noch nicht sicher zu stellen war. Ein angedeuteter, nicht sicher zu beurteilender Rosenkranz fand sich bei drei Kindern ohne weitere Erscheinungen.

Tabelle 10. Mittelwerte der Serumkonzentrationen des Calciums, des Phosphors und der Aktivität der alkalischen Serumphosphatase bei verschiedenen Gaben von Vitamin D mit Angabe der Standardabweichung

Gruppe und Anzahl der Untersuchungen (Calcium/Phosphor/Phosphatase)	Bilanzen-siche Tabellen	Serum-Calcium mg-%	Serum-Phosphor mg-%	Alkal. Serum-phosphatase Bodansky-E/100 cm ³
Ohne Gabe von Vitamin D Aufzucht mit Vitamin D (14/14/8)	2 a, b	10,5 $\pm$ 1,14	6,55 $\pm$ 0,5	10,3 $\pm$ 4,15
Ohne Gabe von Vitamin D Aufzucht ohne Vitamin D (9/9/3)	3 a, b	9,4 $\pm$ 1,49	6,3 $\pm$ 0,98	6,7 $\pm$ 4,08
400 iE Aufzucht mit Vitamin D (3/3/1)	4 a, b	10,5	6,9	11,6
300—400 iE Aufzucht ohne Vitamin D (4/4/2)	5 a, b	9,8 $\pm$ 0,95	5,5 $\pm$ 0,25	24,3 $\pm$ 0,49
800 iE (22/22/19)	6 a, b	10,5 $\pm$ 0,86	7,0 $\pm$ 1,09	8,0 $\pm$ 4,1
1600 iE (11/11/8)	7 a, b	10,2 $\pm$ 0,82	7,05 $\pm$ 0,64	7,6 $\pm$ 2,08
7000 iE	8 a, b	10,7 $\pm$ 0,85	7,4 $\pm$ 0,7	13,4 $\pm$ 2,38

Besprechung der Ergebnisse

HUNGERLAND hat den Vitamin D-Bedarf als die Menge definiert, „die bei adäquater Calcium- und Phosphorzufuhr eine ausreichende Calcium- und Phosphorretention gewährleistet“. Dementsprechend ist für die Untersuchung des Vitamin D-Bedarfs Frühgeborener die Frage des Mineralangebots von größter Bedeutung, da diese nicht wie reife Kinder ein Depot an Calcium und Phosphor zur Verfügung haben. Die Schätzungen des Bedarfs gehen von recht zuverlässigen Tatsachen aus. Sie besagen, daß ein Angebot von 90—120 mg/kg/die Calcium und von 60 bis 90 mg/kg/die Phosphor als wünschenswert für Frühgeborene anzusehen ist (HÖVELS u. STEPHAN, ROSSIER, WILLI). Die folgende Diskussion über den Vitamin D-Bedarf Frühgeborener setzt eine genügende Mineralversorgung in der angegebenen Größenordnung voraus. Sie bezieht sich auf wasserlösliche Vitaminzubereitungen.

Bei unseren Bilanzuntersuchungen war die Calcium- und Phosphorretention ab 800 iE Vitamin D pro Tag nicht mehr zu steigern. Die Ergebnisse der Bilanzen bei Gaben von 400 iE täglich sind dagegen nicht einheitlich ausgefallen. Der größte Teil der Werte (Tabelle 5a, b) liegt sicher in der Größenordnung der mit 800 iE erzielten Retention. Ob die niedrigeren Werte (Tabelle 4a, b), wie vermutet werden kann, durch Zerstörung des Vitamin D in Kalkverbindungen (NELSON) bedingt sind, oder ob die Gabe von 400 iE manchmal zu einer optimalen Retention nicht ausreicht, ist nicht eindeutig zu entscheiden. Ein Hinweis auf die Berechtigung der Annahme eines unzureichenden Vitamin D-Angebotes könnte die Tatsache sein, daß das Kind Ne. R. (Vers.-Nr. 30) bei einem Vitamin D-Angebot von 800 E/die eine wesentlich höhere Calciumretention zeigte, obwohl Vitamin D in Form von Kalk-Vigantoltabletten gegeben worden war. Immerhin liegt nach diesen Ergebnissen der Vitamin D-Bedarf Frühgeborener, beurteilt an einer ausreichenden Mineralretention, für den größeren Teil der untersuchten Kinder bei 400 iE Vitamin D pro Tag, d. h., er entspricht dem ausgetragener Kinder (STEARNS 1939). Sicher überstieg er in keinem Falle das Doppelte dieses Bedarfes.

Bei der vielseitigen Wirkungsweise des Vitamin D erhebt sich die Frage, ob der auf diese Weise ermittelte Bedarf für den Gesamtorganismus ausreicht. Zu diesem Problem berichtet STEARNS (1956) über langfristige Untersuchungen bei ausgetragenen Säuglingen. Sie fand, daß 340 iE Vitamin D täglich nicht nur eine optimale Calcium- und Phosphorretention, sondern auch optimales Längenwachstum und optimale Muskelentwicklung bewirkten. Höhere Gaben konnten auf keinem Gebiet bessere Erfolge erzielen. Ob die Verhältnisse sich bei Frühgeborenen analog verhalten, kann nicht ohne weiteres gesagt werden, da die Wachstumspotenz dieser Kinder größer ist als die ausgetragener. Wir möchten jedoch annehmen, daß auch bei den Frühgeborenen der für ein optimales Wachstum erforderliche Bedarf an Vitamin D nicht erheblich über der, eine optimale Mineralretention bewirkenden, Vitamin D-Menge liegt. Wir haben inzwischen bereits eine größere Beobachtungsreihe vorliegen, deren vorläufiges Ergebnis besagt, daß Frühgeborene bei Gaben von rund 800 iE Vitamin D pro Tag, Calciumangebot zwischen 90 und 120 mg/kg/die sowie einer Phosphorzufuhr von 60—90 mg/kg/die nur in Ausnahmefällen klinisch und röntgenologisch leichte Zeichen einer Rachitis zeigen.

Bei 7000 iE setzen möglicherweise bereits Tendenzen zu einer pathologisch gesteigerten Calcium- und Phosphorretention ein, wie sie bei Vitamin D-Überdosierung bekannt ist (HÖVELS u. REISS, HÖVELS u. STEPHAN 1962). Die fehlende statistische Sicherung und die niedrigen Phosphorangebote dieser Gruppe erlauben aber nur eine sehr zurückhaltende Beurteilung.

Nicht gefunden hat sich bei unseren Frühgeborenen die aus Tierversuchen bekannte Tatsache, daß die Wirkung verschieden hoher Vitamin D-Dosen um so deutlicher wird, je niedriger das Mineralangebot ist (MELLANBY, SIWE). Die optimale Wirkung war in unseren Versuchen in allen Angebotsbereichen bei 8000 iE erreicht. Allerdings war die Differenz zwischen Stoffwechselperioden ohne Vitamin D und solchen mit 800 iE Vitamin D um so größer, je niedriger das Mineralangebot war. Es ist ja bekannt, daß die Retentionsfähigkeit Frühgeborener bei ausreichender Vitaminversorgung diejenige Ausgetragener übertrifft (BENJAMIN und Mitarbeiter, HÖVELS und Mitarbeiter). Daß bei unseren Frühgeborenen auch ohne Vitamin D-Gaben, im Gegensatz zu Ausgetragenen (STEARNS 1956), eine Abhängigkeit der Retention vom Angebot besteht (Abb. 1 u. 2), scheint ein weiterer Hinweis auf den relativen Mineralmangel dieser Kinder zu sein. Ergebnisse von Bilanzuntersuchungen anderer Autoren bei Frühgeborenen ohne Vitamin D-Versorgung (HAMILTON; MUHL; PAFFRATH u. MASSART) sowie bei Gaben von 750 iE (WILLI) und 4000 iE (BENJAMIN und Mitarbeiter) sind wegen der geringen Zahl der Kinder und der teilweise abweichenden Bedingungen statistisch mit unseren Befunden nicht vergleichbar, fügen sich jedoch gut in die beschriebenen Befunde ein.

Die Resultate unserer Bilanzuntersuchungen sind mit klinischen Prüfungen des Vitamin D-Bedarfs Frühgeborener zu vergleichen. Auch für sie muß als Vorbedingung eine genügende Mineralzufuhr gelten. Die Anzahl solcher Untersuchungen, die genauere Angaben über Vitamin D-Versorgung und -Ernährung enthalten, ist nicht sehr groß. Während KASPER die Untersuchungsbedingungen ausführlich erörtert, sollen hier nur die Ergebnisse der einzelnen Untersucher kurz dargestellt werden.

Bei Ernährung mit Kuhmilch reichten 1200 E Vitamin D täglich aus, um Frühgeborene sicher vor Rachitis zu schützen (KRAMER und Mitarbeiter). Unter ähnlichen Bedingungen konnten HARRISON und Mitarbeiter Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500 g schon mit 500 E Vitamin D pro Tag schützen. Im Gegensatz zu GLASER und Mitarbeitern, deren Kinder mit Geburtsgewichten unter 2300 g selbst bei 200 E pro Tag keine rachitischen Symptome hatten, sahen sie bei ihren Patienten, die 250 E pro Tag bekamen, zwischen 8. und 10. Woche eine Rachitis. Weiterhin berichten SIWE, STEARNS (1956) sowie LEVINE summarisch über günstige Resultate bei mineralreicher Ernährung und niedriger prophylaktischer Gabe von Vitamin D.

Den Einfluß des Mineralangebotes auf den Erfolg der Rachitisprophylaxe bei Frühgeborenen zeigen eindrucksvoll Untersuchungen von EEK, CLEMENTS und insbesondere WILLI. Während bei Ernährung mit Kuhmilch oder Mineralzulage zur Frauenmilch (WILLI) 500—1000 E Vitamin D ausreichen, um das Auftreten einer Rachitis bei der überwiegenden Zahl von Patienten zu verhindern, war bei Ernährung mit Frauenmilch trotz gleicher oder höherer Zufuhr von D-Vitamin häufiger eine Craniotabes (EEK) und andere rachitische Zeichen festzustellen. Weitere günstige klinische Ergebnisse wurden summarisch von SIWE, STEARNS (1956) LEVINE bei Kombination von mineralreicher Ernährung mit Vitamin D berichtet.

Das Ergebnis der klinischen Untersuchungen ist demnach einheitlich. Offenbar können mit mineralreicher Ernährung und kleinen Vitamin D-Dosen bessere prophylaktische Erfolge erzielt werden als bei mineral-ärmer Ernährung (DAVIDSON u. MERRIT, ECK und Mitarbeiter, MALMBERG, WILLI) oder bei Vitamin D-Stoßprophylaxe (Lit. bei BREIDERT). Dieses klinische Ergebnis stimmt mit den Resultaten unserer Bilanzuntersuchungen überein: Der Vitamin D-Bedarf Frühgeborener liegt bei ausreichendem Mineralangebot nicht wesentlich über dem Vitaminbedarf Ausgetragener, wie schon BENJAMIN und Mitarbeiter, HÖVELS, JEANS, STEARNS (1956) vermutet hatten.

Histologische Untersuchungen stehen zu diesen Feststellungen in einem gewissen Widerspruch. FOLLIS und Mitarbeiter konnten unter 22 von 30 Frühgeborenen, die innerhalb des 1. Lebenshalbjahres zur Sektion kamen, mittlere bis schwere rachitische Veränderungen feststellen. Sämtliche Kinder hatten von der 2. bis 4. Lebenswoche an Gaben von 400—6000 iE Vitamin D erhalten. Die Autoren weisen selbst darauf hin, daß diese Fälle eine negative Auslese darstellen, und geben wegen der Verschiedenartigkeit der Krankheitsanamnesen keine Aufgliederung. Auch war die Ernährung bei diesen Kindern offenbar nicht einheitlich.

Auf eine mögliche Deutung der Ergebnisse von FOLLIS und Mitarbeitern weisen Untersuchungen von RANSTRÖM und v. SYDOW sowie von SYDOW und Mitarbeitern an Feten aller Altersstufen und Neugeborenen hin. Auffällig war die bis zur Geburt abnehmende und nach der Geburt wieder zunehmende Häufigkeit histologischer Knochenveränderungen, die von Befunden, wie sie bei Rachitis vorkommen können, schwer zu unterscheiden waren. Schon in den beiden ersten Lebenstagen wurden in 35% aller Fälle histologische Rachitiszeichen festgestellt. Beziehungen zur Ernährung der Mütter hinsichtlich Versorgung mit Mineralien und Vitamin D fanden sich nicht. v. SYDOW fragt daher mit Recht, ob alle „histologischen Zeichen, wie sie bei Rachitis vorkommen“, immer einer rachitischen Stoffwechselstörung entsprechen. Die Ergebnisse wurden von den Autoren zurückhaltender als Diskrepanz zwischen Knochenwachstum und Mineralisation gedeutet. Diese entwickelt sich möglicherweise auf Grund der späten fetalen Mineralisation und des Absinkens des Mineralgehaltes nach der Geburt. Die histologischen Befunde können also die spezielle Fragestellung hinsichtlich des Vitamin D-Bedarfs Frühgeborener bisher nur soweit unterstützen, wie sie die Bedeutung der Mineralisation unterstreichen.

Zusammenfassung

1. Es wurde versucht, die Größenordnung des Vitamin D-Bedarfs Frühgeborener zu ermitteln, indem in 82 Stoffwechselperioden bei 40 Frühgeborenen mit Geburtsgewichten zwischen 1500 und 2100 g die

Calcium- und Phosphorbilanzen bei verschiedenen Gaben von Vitamin D und ohne Vitamin D bestimmt wurden.

2. Der Vitamin D-Bedarf Frühgeborener kann nicht unabhängig von ihrem Mineralbedarf betrachtet werden. Dieser liegt sicher über dem bei Frauenmilchernährung erreichbaren Angebot in der Größenordnung zwischen 90 und 120 mg/kg/die Calcium und 60 und 90 mg/kg/die Phosphor.

3. Unter diesen Voraussetzungen liegt der Vitamin D-Bedarf Frühgeborener, beurteilt an der optimalen Retention von Calcium und Phosphor in den meisten Fällen nicht höher als der Vitamin D-Bedarf Ausgetragener. Er überschreitet mit 800 iE täglich die doppelte Höhe dieses Bedarfs mit großer Wahrscheinlichkeit nicht.

Dank schulden wir Fräulein DORIS RÖDIGER und Fräulein INGRID HARTMANN für die gewissenhafte Ausführung der Analysen, den Ärzten und Schwestern der Frühgeborenenabteilungen und Milchküchen in Frankfurt a. M. und Erlangen für die sorgfältige Mitarbeit sowie den Firmen E. Merck, Darmstadt, Bayer, Leverkusen und Troponwerke, Köln-Mülheim für die Anfertigung von Spezialpräparaten und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung der Arbeit.

Literatur

- BENJAMIN, H. R., H. H. GORDON and E. MARPLES: Calcium and Phosphorus requirements of premature infants. *Amer. J. Dis. Child.* **65**, 412 (1943).
- BREIDERT, G.: Frühgeborenenrachitis. Inaugural-Dissertation, Frankfurt a. M. 1957.
- CLEMENTS, F. W.: Calcium and phosphorus absorption. In: *Infant Metabolism*, H. J. SCHEINBERG (Editor), p. 93. New York: Macmillan Comp. 1956.
- DAVIDSON, L. T., and K. K. MERRIT: Viosterol in the prophylaxis of rickets in premature infants. *Amer. J. Dis. Child.* **48**, 281 (1934).
- ECK, S., L. H. GABRIELSEN and S. HALVORSEN: Prematurity and Rickets. *Pediatrics* **20**, 63 (1957).
- FOLLIS, R. H., E. A. PARK and D. JACKSON: The Relationship of Vitamin D Administration to the Prevalence of Rickets observed at Autopsy during the first two years of life. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* **92**, 426 (1953).
- Geigy Documenta: Wissenschaftliche Tabellen. Basel 1955.
- GLASER, K., A. H. PARMELEE and W. S. HOFFMANN: Comparative Efficacy of Vitamin D-preparations in prophylactic treatment of premature Infants. *Amer. J. Dis. Child.* **77**, 1 (1949).
- HÄUSGEN, W.: Zur Methodik von Calciumstoffwechseluntersuchungen bei jungen Säuglingen. *Z. Kinderheilk.* **81**, 529 (1958).
- HAMILTON, B.: Calcium and phosphorus metabolism of prematurely born infants. *Acta paediat. (Uppsala)* **2**, 1 (1922).
- HARRISON, H. C., J. HARDY, E. A. PARK and H. E. HARRISON: Persönliche Mitteilung an E. C. DUNHAM: *Premature Infants*. 2. Ed., p. 313. New York: Hoeber Inc. 1957.
- HÖVELS, O., u. D. REISS: Physiologie und Stoffwechsel des Vitamin D. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. N. F.* **11**, 206 (1959).
- u. U. STEPHAN: Der Calcium- und Phosphorstoffwechsel Frühgeborener und seine Bedeutung für die Rachitisprophylaxe. *Medizin und Ernährung* **H. 8**, 178 (1961).

- HÖVEL, O., u. D. REISS: Die „idiopathische Hypercalcämie“, eine chronische Vitamin D-Intoxikation. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. N. F.* **18**, 116 (1962).
- O. G. THILENIUS u. S. KRAFCZYK: Untersuchungen zum Calcium- und Phosphatstoffwechsel Frühgeborener. I. Mittlg.: Der Einfluß des Angebotes, der Grundnahrung und des Calcium-Phosphorquotienten der Zufuhr auf die Calciumretention. *Z. Kinderheilk.* **83**, 508 (1960).
- — u. S. JORDAN: Untersuchungen zum Calcium- und Phosphatstoffwechsel Frühgeborener. II. Mittlg.: Der Einfluß des Angebotes, der Grundnahrung und des Calciumphosphorquotienten der Zufuhr auf die Phosphorretention. *Z. Kinderheilk.* **85**, 217 (1961).
- HUNGERLAND, H.: Calcium- und Phosphatstoffwechsel. In THANNHAUSERS Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. 2. Aufl., S. 863. Stuttgart: Thieme 1957.
- JEANS, P. C.: Vitamin D. *J. Amer. med. Ass.* **143**, 177 (1950).
- KASPER, W.: Untersuchungen zum Vitamin D-Bedarf Frühgeborener. Inaugural-Dissertation, Erlangen 1961.
- KRAMER, B., S. M. GORDON, H. M. BERGER and A. E. SOBEL: Aqueous Dispersions of Vitamine A and D in premature infants. *Amer. J. Dis. Child.* **82**, 17 (1951).
- LEVINE, S. Z.: Metabolism in Premature Infants. In „Infant Metabolism“ H. J. SCHEINBERG (Editor). New York: Macmillan Comp. 1956.
- MALMBERG, N.: Die Schutzdosis von Vitamin D für Kinder mit einem Geburtsgewicht bis 2000 g. *Acta paediat. (Uppsala)* **29**, 367 (1941).
- MELLANBY, E.: The rickets producing and anticaleifying action of phytate. *J. Physiol. (Lond.)* **109**, 488 (1949).
- MUHL, G.: The fat absorption and the calcium metabolism of prematurely born infants. *Acta paediat. (Uppsala)* **5**, 188 (1926).
- NELSON, E. M.: The Deterioration of Vitamin D when mixed with calcium salts. *J. Amer. med. Ass.* **171**, 1103 (1959).
- PAFFRATH, H., u. J. MASSART: Langfristige Untersuchungen des Mineral- und Wasserstoffwechsels bei Frühgeborenen. *Z. Kinderheilk.* **54**, 343 (1933).
- RANSTRÖM, S., and G. v. SYDOW: Rickets in newborn infants; clinical and histologic study. *Pediatrics* **4**, 406 (1949).
- ROSSIER, A.: Le Rachitisme des Prematurés. *Ann. Pédiat.* **35**, 396 (1959).
- SIWE, S.: Calcium and phosphorus absorption. In „Infant Metabolism“, p. 89, H. E. SCHEINBERG (Editor). New York: Macmillan Comp. 1956.
- STEARNS, G.: The mineral metabolism of normal infants. *Physiol. Rev.* **19**, 415 (1939).
- Calcium, Phosphorus and Vitamin D Requirements in Infancy, I and II. In „Infant Metabolism“ p. 64 and 80, H. E. SCHEINBERG (Editor). New York: Macmillan Comp. 1956.
- SYDOW, G. v.: Development of rickets in premature infants. *Acta paediat. (Uppsala)* **35**, Suppl. I, 169 (1948).
- S. RANSTRÖM, D. BEREZIN and O. AXEN: Histological Findings Characteristic of Rickets in Foetuses and Young Infants. *Acta paediat. (Uppsala)* **45**, 114 (1956).
- WILLI, H.: Zur Prophylaxe der Frühgeborenenrachitis. *Helv. paediat. Acta* **14**, 351 (1959).

Lebenslauf.

Am 7. Mai 1936 wurde ich als erster Sohn des Arztes Dr. Werner Kasper und seiner Ehefrau Ellen, geb. Ziegler, in Erlangen geboren. Hier besuchte ich von 1942 bis 1946 die Volksschule und von 1946 bis 1954 das Gymnasium Fridericianum, das ich mit dem Reifezeugnis im Juli 1954 verließ.

Nach 5 Semestern vorklinischen Studiums in Erlangen legte ich im Frühjahr 1957 die ärztliche Vorprüfung ab. Die beiden ersten klinischen Semester studierte ich an der Universität Heidelberg. Vom Sommersemester 1958 ab studierte ich wieder in Erlangen. Nach 6 Semestern klinischen Studiums legte ich im Sommer 1960 die ärztliche Prüfung an der Universität Erlangen ab.

Als Medizinal-Assistent war ich vom 1. 9. bis 31. 10. 1960 an der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenkranke in Erlangen tätig, anschließend vom 1. 11. 1960 bis 30. 4. 1961 an der Universitäts-Kinderklinik Erlangen.

